

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL
(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 21 DEC 2004

WIPO PCT

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02382	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28.07.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 26.07.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K9/50		
Déposant FLAMEL TECHNOLOGIES et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

- Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 5 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I Base de l'opinion
- II Priorité
- III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV Absence d'unité de l'invention
- V Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI Certains documents cités
- VII Irrégularités dans la demande internationale
- VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 23.02.2004	Date d'achèvement du présent rapport 20.12.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Vermeulen, S N° de téléphone +49 89 2399-7520



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n°

PCT/FR 03/02382

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initiallement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*) :

Description, Pages

1-17 telles qu'initialement déposées

Revendications N°

1-14 recue(s) le 17.11.2004 avec télécopie

Dessins Feuilles

1/2-2/2 telles qu'initiallement dénominées.

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: _____ qui est:

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
 - la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
 - la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
 - déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
 - La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie

- #### 4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
 des revendications, nos : 15
 des dessins. feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/02382

5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté

Oui: Revendications 1-14

Activité inventive

Non: Revendications 1-14

Oui: Revendications 1-14

Possibilité d'application industrielle

Non: Revendications 1-14

Oui: Revendications 1-14

Non: Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

RAPPORT D'EXAMEN**PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR 03/02382

Concernant le point V**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: EP-A-0 709 087 (FLAMEL) 1 mai 1996 (1996-05-01)
D2: US-A-5 286 497 (D.L.HENDRICKSON ET AL.) 15 février 1994 (1994-02-15)
D3: US-A-4 894 240 (E.J. GEOGHEGAN ET AL.) 16 janvier 1990 (1990-01-16)
D4: US-A-5 084 278 (A.M.MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28)
D5: CA-A-2 068 366 (FAULDING) 11 novembre 1992 (1992-11-11)
D6: WO 02/39984 A (FLAMEL) 23 mai 2002 (2002-05-23)

La présente demande concerne des microcapsules de type "réservoir" enrobées d'une pellicule d'enrobage permettant la libération prolongée et contrôlée d'un principe actif peu soluble en milieu aqueux. Le problème technique à la base de la présente demande est la diffusion extrêmement lente de principes actifs peu solubles à travers la pellicule d'enrobage. La diffusion très lente est due à la faible concentration à saturation du principe actif à l'intérieur de la microcapsule. Pour assurer une certaine diffusion de l'agent actif la pellicule d'enrobage doit par conséquent être de faible épaisseur. Toutefois, le dépôt d'une pellicule d'enrobage de très faible épaisseur n'est pas régulier et le contrôle industriel d'un procédé de dépôt de faible épaisseur est délicat et peu reproductible.

La solution que propose la présente demande est définie dans l'objet de la revendication 1. Il s'agit notamment de microcapsules constituées chacune d'un cœur comprenant l'agent actif et une pellicule d'enrobage spécifique, caractérisées en ce que le cœur comprend un agent qui augmente la solubilité du principe actif, cet agent solubilisant conférant au cœur des propriétés de dissolution telles que définies dans la revendication. L'adjonction de l'agent solubilisant permet, par conséquent, le dépôt d'une pellicule d'enrobage d'épaisseur suffisamment importante pour qu'elle soit industriellement reproductible.

L'objet de la présente revendication 1 est considéré nouveau (Art. 33(2) PCT), vu qu'aucun des documents cités dans le rapport de recherche ne divulgue des microcapsules telles que définies dans la revendication 1. L'objet de la revendication implique également une activité inventive (Art. 33(3) PCT), dans la mesure où il n'est pas évident à la lecture des documents cités. Notamment, l'état de la technique cité ne

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR 03/02382

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

contient aucune indications qui inciteraient l'homme du métier à développer des microcapsules telles que définies dans la revendication 1. Par ailleurs, aucun des documents cités n'aborde le problème de diffusion de principes actifs peu solubles vers l'extérieur d'une microcapsule.

D1 (cf. exemple 4 et 6) divulgue des microcapsules de type réservoir comprenant un principe actif peu soluble, notamment l'aciclovir et la cimetidine. Le coeur des dites microcapsules est constitué d'un mélange du principe actif et d'une faible quantité de polyvinylpyrrolidone comme agent liant. Le coeur est enrobé d'une pellicule comprenant un polymère insoluble, un polymère soluble et un plastifiant. Le document D1 ne divulgue toutefois pas l'adjonction dans le coeur d'un agent solubilisant conférant au coeur des propriétés de dissolution telles que définies dans la revendication 1. La présence d'une très faible quantité de polyvinylpyrrolidone à titre d'agent liant ne mène a priori pas à une microcapsule telle que revendiquée dans la présente demande. En outre, à la lecture du document D1, l'homme du métier ne trouve aucune indication qui l'inciterait à ajouter un agent solubilisant tel que revendiqué dans le but d'augmenter la solubilité, et par conséquent la diffusion, d'un principe actif peu soluble à travers la pellicule d'enrobage. Notamment, le problème posé dans D1 concerne la mise à disposition de microcapsules conçues de telle manière qu'elles présentent un transit lent dans l'intestin grêle, c.-à-d. plus lent que le transit naturel.

De façon similaire à D1, les documents D2 et D3 divulguent des microcapsules à libération contrôlée du principe actif peu soluble, en l'occurrence du diltiazem. Le document D1 ne divulgue toutefois pas l'adjonction dans le coeur des microcapsules d'un agent solubilisant conférant au coeur comprenant le principe actif peu soluble des propriétés de dissolution telles que définies dans la revendication 1. Ici non plus la présence d'un très faible quantité de polyvinylpyrrolidone et/ou carboxyméthylcellulose à titre d'agent liant ne mène a priori pas à une microcapsule telle que revendiquée dans la présente demande. Par ailleurs, les documents D2 et D3 n'abordent pas le problème de diffusion très lente d'un principe actif peu soluble à travers une pellicule d'enrobage. Ils concernent la mise à disposition d'un formulation qui libère le diltiazem de façon prolongée et échelonnée sur une période de 24 heures, limitant ainsi le nombre d'administrations.

D4 concerne une pellicule d'enrobage permettant de masquer le goût du principe actif. D5 divulgue une pellicule d'enrobage apte à être appliquée dans un procédé de séchage par pulvérisation. Aucun des documents ne suggère l'adjonction d'un agent

RAPPORT D'EXAMEN

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

Demande internationale n° PCT/FR 03/02382

solubilisant dans des microcapsules comprenant un principe actif peu soluble. D6 concerne des microcapsules comprenant un principe actif très soluble.

Les revendications 2-14 dépendent de la revendication 1 et satisfont donc également, en tant que telles, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la nouveauté et l'activité inventive.

L'objet des revendications 1-14 est considéré susceptible d'application industrielle et par conséquent remplit les conditions énoncées à l'article 33(4) PCT.

REVENDICATIONS

- 1- Microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble dont la solubilité dans l'eau est inférieure à 10 g/l à 25°C, destinées à être administrées par voie orale et du type de celles :
- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération modifiée du (ou des) PA,
 - dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
 - dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
 - -I- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
 - -II- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
 - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
 - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;
- caractérisées en ce que :
- leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de leur masse totale,
 - leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant ayant pour particularité, dès lors qu'il est mis en solution aqueuse à une concentration de 20 % p/p à 37°C, d'accroître de plus de 50% la solubilité du PA,
 - le (ou les) agent(s) solubilisant(s) présent(s) dans le cœur avec le PA, confère(nt) au cœur dans lequel il(s) est (sont) inclus des propriétés telles que le comportement du cœur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné, est le suivant : libération de 80 % du PA en moins de deux heures, de préférence en moins d'une heure.
- 2- Microcapsules selon la revendication 1, caractérisées en ce que les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfont aux caractéristiques suivantes :
- fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90 % et de préférence entre 50 et 80 %;
 - fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et de préférence entre 15 et 55 %;
 - fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de préférence entre 5 et 25 %.

-3- Microcapsules selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que la pellicule d'enrobage comprend du composant TA à raison de 2 et 20 % et de préférence entre 4 et 15 % de la masse totale de l'enrobage sec.

5

-4- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que l'agent solubilisant est choisi parmi les familles suivantes:

(a) les polymères hydrophiles, de préférence :

- 10 - PolyVinylPyrrolidone,
- Alcool PolyVinylique,
- dérivés hydrophiles de la cellulose de préférence l'hydroxypropylcellulose et/ou la CarboxyMéthylCellulose,
- Maltodextrines,
- 15 - polyéthylèneglycol (PEG);

(b) les tensioactifs, de préférence :

- Copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
- 20 - SodiumDodécylSulfate,
- esters de saccharose et de sorbitan,
- Phospholipides,
- Polyéthylène glycol(PEG)-stéarate,
- Disodiumpamoate,
- 25 - huiles polyoxyéthylénées,
- polysorbates;

(c) ou encore parmi les séquestrants, de préférence les cyclodextrines ;

30 (d) et leurs mélanges.

-5- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que la fraction massique [agent solubilisant]. x 100/ [agent solubilisant + PA] est supérieure ou égale à 5 % et de préférence comprise entre 10 et 98%.

35

-6- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que P1 est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose,
- les dérivés acryliques,
- les polyvinylacétates,
- 5 • et leurs mélanges.

-7- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce que P2 est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- 10 • les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- les polyacrylamides,
- les poly-N-vinylamides,
- les poly-N-vinyl-lactames,
- les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
- 15 • les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges.

-8- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisées en ce que PL est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- 20 • le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant: glycérides acétylés, glycéroldimonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrate,
- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
- 25 • les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitrate, acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthyl-citrate,
- les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- les adipates,
- les azélates,
- 30 • les benzoates,
- les huiles végétales,
- les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates; de préférence le diéthylmalate,
- 35 • les oxalates, de préférence le diéthyloxalate,
- les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,
- les butyrates,
- les esters de l'alcool cétylique,
- l'acide salicylique,

- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- la cutine,
- l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
- 5 ◦ et leurs mélanges.

-9- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisées en ce que TA est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- 10 • les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins ou alcalinotterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
- et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant:
 - les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
 - les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
 - les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
 - les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
 - le bétéhénate de glycérol,
 - et leurs mélanges.

-10- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisées en ce que les PA peu solubles sont choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :

25 antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypo-lipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, 30 antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

35 -11- Microcapsules selon la revendication 10, caractérisées en ce que le (ou les) PA peu soluble(s) est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants : prazosine, acyclovir, nifedipine, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, sulpiride, terfenadine, carbamazepine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir,

spironolactone, acide acétylsalicylique, quinidine, morphine, amoxicilline, paracétamol, métoclo-pramide, vérapamil et leurs mélanges.

-12- Médicament comprenant les microcapsules selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 11.

-13- Médicament selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il est sous forme solide de préférence : comprimé, gélule ou poudre, ou sous forme liquide, de préférence : suspension aqueuse.

10

-14- Utilisation de microcapsules :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
 - -I- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
 - -II- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
 - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
 - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

25 caractérisées en ce que :

- leur pellicule d'enrobage représente au moins 4 % p/p sec, de préférence au moins 5 % p/p sec de leur masse totale,
- leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant ayant pour particularité, dès lors qu'il est mis en solution aqueuse à une concentration de 20 % p/p à 37°C, d'accroître de plus de 50% la solubilité du PA,
- le (ou les) agent(s) solubilisant(s) présent(s) dans le cœur avec le PA, confère(nt) au cœur dans lequel il(s) est (sont) inclus des propriétés telles que le comportement du cœur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné, est le suivant : libération de 80 % du PA en moins de deux heures, de préférence en moins d'une heure,

pour fabriquer un médicament à base d'au moins un PA peu soluble dont la solubilité dans l'eau est inférieure à 10 g/l à 25°C, et administrable par voie orale, available aisément et qui se libère *in vivo* de manière contrôlée, prolongée, et éventuellement retardée.